

УДК 615.322:579.61

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.66.48.004>

ИЗУЧЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ И ВЫБОР КОНСЕРВАНТА ДЛЯ СИРОПА НА ОСНОВЕ ЖИДКОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ ШИПОВНИКА И ПЛОДОВ ЗИЗИФУСА

Е.Б. Никифорова, канд. фарм. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, elenanik94@mail.ru

Н.М. Бат, доктор фарм. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, batnm@mail.ru

О.А. Качанова, канд. биол. наук, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, kachanova_1005@gmail.com

Е.А. Шарпило, ординатор кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, kate.sharpilo@mail.ru

А.Г. Нечаева, ординатор кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, anna.ovsyaniukova@gmail.com

К.В. Горьковенко, ординатор кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, gorkovenkokv@yandex.ru

На сегодняшний день важнейшее значение приобретает профилактика различных инфекционных патологий. Значимую роль в этой связи играют лекарственные средства иммуноотропной направленности, часть которых имеет растительное происхождение. В частности, известной иммуноотропной активностью обладают плоды шиповника, перспективными в этом отношении являются плоды зизифуса. Цель данной работы – изучение микробиологической чистоты и выбор консерванта для сиропа на основе жидкого комбинированного экстракта плодов шиповника и плодов зизифуса. Исследования проводились с использованием фармакопейных методик определения микробиологической чистоты, эффективности антимикробных консервантов, стабильности и сроков годности лекарственных средств. Выявлено, что разрабатываемый сироп нуждается в добавлении консерванта. Установлено, что введение в со-

став сиропа калия сорбата в концентрации 0,1% обеспечивает его микробиологическую чистоту на протяжении 12 месяцев хранения.

Ключевые слова: сироп, жидкий комбинированный экстракт, плоды шиповника, плоды зизифуса, микробиологическая чистота, калия сорбат

Качество жизни людей и прежде всего состояние их здоровья является одним из основных маркеров уровня развития современного общества. При этом важнейшее значение приобретает профилактика заболеваний, в частности, связанных с возникновением и распространением инфекционных патологий. Значимую роль в этой связи играют лекарственные средства иммуноотропной направленности [1]. Анализ современного рынка лекарственных препаратов, оказывающих положительное влияние на состояние иммунной

системы организма, показывает, что значительная их часть представлена растительными лекарственными средствами [2].

Широко известным источником укрепления защитных сил организма являются плоды шиповника. Биологически активные вещества данного растительного сырья ускоряют регенерацию тканей, положительно влияют на проницаемость сосудов, усиливают фагоцитарную способность лейкоцитов, повышают сопротивляемость организма к инфекциям [3,4].

Перспективным растительным сырьем с иммуностропными свойствами являются плоды зизифуса, применяемые в качестве тонизирующего средства, для профилактики и лечения заболеваний органов дыхания и др. [5,6].

С целью рационального использования и синергетического взаимодействия ценных фармакотерапевтических свойств плодов шиповника и зизифуса ранее был предложен предварительный состав лекарственного средства на основе жидкого комбинированного экстракта (ЖКЭ) из данных видов сырья в форме сиропа [7].

Дальнейшие исследования по разработке сиропа были направлены на оптимизацию его состава, прежде всего в отношении обеспечения микробиологической стабильности с целью обеспечения надлежащего качества данной лекарственной формы. Как известно, микробная контаминация на любом из этапов жизненного цикла лекарственного препарата может стать причиной существенного ухудшения качества, снижения срока годности и сделать небезопасным его применение. Решению данной проблемы способствует введение в состав лекарственных препаратов консервантов, обеспечивающих микробиологическую чистоту продукта на протяжении всего срока применения. При этом следует учитывать, что необходимость добавления и выбор консерванта должны быть тщательно обоснованы с учетом имеющихся научных данных по его безопасности и результатов изучения антимикробной

эффективности в составе разрабатываемого препарата [8,9].

Целью настоящего исследования являлось изучение микробиологической стабильности и выбор консерванта для сиропа на основе жидкого комбинированного экстракта плодов шиповника и плодов зизифуса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлся сироп плодов шиповника и плодов зизифуса следующего состава: ЖКЭ плодов шиповника и плодов зизифуса – 10 частей; сиропа сахарного – 90 частей. ЖКЭ получали путем экстрагирования смеси (1:1) плодов шиповника и плодов зизифуса 25% спиртом этиловым методом ускоренной дробной мацерации [10]. Микробиологическую чистоту сиропа исследовали в соответствии с указаниями ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота». Определение эффективности консерванта в составе сиропа осуществляли согласно ОФС.1.2.4.0011.15 «Определение эффективности антимикробных консервантов». Переконтроль показателей микробиологической чистоты сиропа осуществляли в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» [11].

Испытания проводили в асептических условиях с применением тест-штаммов государственной коллекции патогенных микроорганизмов (ГКПМ) и Российской коллекции патогенных грибов (РКПГ): *Escherichia coli* (ГКПМ 240533), *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *abony* (ГКПМ 100329), *Pseudomonas aeruginosa* (ГКПМ 190155), *Staphylococcus aureus* (ГКПМ 201108), *Candida albicans* (ГКПМ 303903 или ГКПМ 303901), *Aspergillus brasiliensis* (РКПГ106).

Для проведения исследований применяли следующие питательные среды: соево-казеиновый агар, или среду № 1 сухую для контроля

микробной загрязненности, – для выращивания бактерий, агар Сабуро с глюкозой, или среду № 2 сухую для контроля микробной загрязненности, – для выращивания дрожжевых и плесневых грибов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно требованиям ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота», сироп на основе ЖКЭ плодов шиповника и плодов зизифуса по микробиологической чистоте должен быть отнесен к категории ЗБ – препараты для приема внутрь из сырья природного происхождения (животного, растительного или минерального), уровень микробной загрязненности которого невозможно снизить в процессе предварительной обработки. Принадлежность к данной категории означает, что разработанный сироп должен соответствовать следующим нормам микробиологической чистоты: общее число аэробных микроорганизмов – не более 10^4 КОЕ в 1 г (мл); общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл); энтеробактерий, устойчивых к желчи, – не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл); отсутствие *Escherichia coli* в 1 г (мл); отсутствие

бактерий рода *Salmonella* spp. в 10 г (мл); отсутствие *Staphylococcus aureus* в 1 г (мл).

Изучение микробиологической чистоты разработанного сиропа на первом этапе проводили в отсутствие в его составе консерванта. Сироп упаковывали в стеклянные флаконы из оранжевого стекла, закупоривали пластмассовыми крышками и хранили в прохладном, защищенном от света месте. Переконтроль показателей его микробиологической чистоты осуществляли каждые три месяца. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что уже через 3 месяца хранения сиропа отмечалась его избыточная контаминация аэробными микроорганизмами, дрожжевыми и плесневыми грибами, что свидетельствовало о необходимости обеспечения микробиологической стабильности данной лекарственной формы путем введения консерванта в ее состав.

В роли консерванта разрабатываемого сиропа был апробирован калия сорбат. Данный консервант довольно часто используется в лекарственных средствах для внутреннего применения и пищевых продуктах, безопасен для здоровья человека, легко растворим в воде и характеризуется высокой угнетающей

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ СИРОПА С ЖКЭ ПЛОДОВ ШИПОВНИКА И ПЛОДОВ ЗИЗИФУСА

Показатель	Норматив	Срок хранения, мес.	
		свеж.	3 мес.
Общее число аэробных микроорганизмов	не более 10^4 КОЕ	соотв.	не соотв.
Общее число дрожжевых и плесневых грибов	не более 10^2 КОЕ	соотв.	не соотв.
Энтеробактерии, устойчивые к желчи	не более 10^2 КОЕ	соотв.	соотв.
<i>Escherichia coli</i>	отсутствуют	соотв.	соотв.
Бактерии рода <i>Salmonella</i> spp.	отсутствуют	соотв.	соотв.
<i>Staphylococcus aureus</i>	отсутствуют	соотв.	соотв.

Примечание: свеж. – свежеприготовленный сироп; соотв. – соответствует

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВИРОВАНИЯ СИРОПА С ЖКЭ ПЛОДОВ ШИПОВНИКА И ПЛОДОВ ЗИЗИФУСА

Показатель	Норматив	Срок хранения, мес.				
		свеж.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Концентрация калия сорбата 0,05%						
Общее число аэробных микроорганизмов	не более 104 КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	не соотв.	не соотв.
Общее число дрожжевых и плесневых грибов	не более 102 КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Энтеробактерии, устойчивые к желчи	не более 102 КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
<i>Escherichia coli</i>	отсутствуют	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.
Бактерии рода <i>Salmonella spp.</i>	отсутствуют	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.
<i>Staphylococcus aureus</i>	отсутствуют	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.
Концентрация калия сорбата 0,1%						
Общее число аэробных микроорганизмов	не более 104 КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Общее число дрожжевых и плесневых грибов	не более 102 КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Энтеробактерии, устойчивые к желчи	не более 102 КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
<i>Escherichia coli</i>	отсутствуют	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.
Бактерии рода <i>Salmonella spp.</i>	отсутствуют	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.
<i>Staphylococcus aureus</i>	отсутствуют	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.
Концентрация калия сорбата 0,2%						
Общее число аэробных микроорганизмов	не более 104 КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Общее число дрожжевых и плесневых грибов	не более 102 КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Энтеробактерии, устойчивые к желчи	не более 102 КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
<i>Escherichia coli</i>	отсутствуют	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.
Бактерии рода <i>Salmonella spp.</i>	отсутствуют	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.
<i>Staphylococcus aureus</i>	отсутствуют	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.	отсут.

Примечание: свеж. – свежеприготовленный сироп; отсут. – отсутствует; соотв. – соответствует, не соотв. – не соответствует

способностью по отношению к аэробным бактериям, дрожжевым и плесневым грибам.

Калия сорбат добавляли в состав сиропа в концентрации 0,05%, 0,1% и 0,2%. Результаты исследования по определению эффективности консервирования сиропа различными концентрациями калия сорбата приведены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, показатели микробиологической чистоты разрабатываемого сиропа в присутствии консерванта калия сорбата существенно улучшились. Даже в минимальной испытанной концентрации калия сорбата 0,05% сироп по микробиологическим показателям соответствовал требованиям нормативной документации на протяжении 6 месяцев хранения. Однако при переконтроле показателей через 9 месяцев хранения наблюдалась избыточная контаминация сиропа данного состава аэробной микрофлорой. В свою очередь, образцы сиропа с содержанием 0,1% и 0,2% калия сорбата сохраняли микробиологическую чистоту в течение всего периода испытаний на протяжении 1 года. В этой связи, основываясь на стремлении соблюсти баланс эффективности и безопасности консерванта, представлялось оправданным включить калия сорбат в состав сиропа с жидким экстрактом плодов шиповника и плодов зизифуса в концентрации 0,1%.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведены исследования по изучению микробиологической чистоты и выбору консерванта для сиропа с жидким экстрактом плодов шиповника и плодов зизифуса. Обоснована необходимость добавления консерванта для обеспечения микробиологической стабильности разработанного сиропа, так как показатели его контаминации аэробными бактериями и дрожжевыми грибами превышали установленные нормативы уже через 3 месяца хранения.

Установлено, что введение в состав сиропа калия сорбата в концентрации 0,1% обеспечивает соответствие показателей его микробиологической чистоты требованиям нормативной документации в течение 1 года хранения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зайцев А. А., Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Марьин Г.Г. Актуальные вопросы эпидемиологии, фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – №11. – С. 53–57.
2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 02.12.2021).
3. Расулова Ф.Г., Собитова З.Ю. Шиповник и его лечебные свойства // Моя профессиональная карьера. – 2021. – Т. 1. – №22. – С. 64–69.
4. Kutakova N.A., Morozkova I.A., Vasiljeva N.N., Bashkina I.E., Aleksandrova Yu.V. Phenolic compounds in barberry and wild rose fruits / N.A. Kutakova, I.A. Morozkova, N.N. Vasiljeva, et al. // Lesnoy zhurnal (Russian Forestry Journal). – 2019. – №5(371). – P. 115–124. DOI: 10.17238/issn0536–1036.2019.5.115.
5. Сампиев А.М. Флавоноиды листьев зизифуса настоящего / А.М. Сампиев, Е.Б. Никифорова, А.И. Шевченко // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т. 54. – №8. – С. 13–17. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-8-13-17.
6. Левон В.Ф., Карнатовская М.Ю. Содержание фенольных соединений и флавоноидов в листьях и побегах *Ziziphus jujube mill* // Бюллетень Государственного Никитского ботанического сада. – 2013. – №109. – С. 65–69.
7. Шарпило Е.А. Разработка компонентного состава сиропа иммуностропного действия // Материалы 82-й межрегиональной

- научно-практической конференции с международным участием студенческого научного общества им. профессора Н.П. Пятницкого (г. Краснодар, 13–14 мая 2021 г.). – 2021. – С. 403–404.
8. Домнина Ю.М., Суслов В.В., Грамматикова Н.Э., Кедик С.А. Оценка микробиологической чистоты назального спрея, содержащего налтрексон гидрохлорид // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. – №9 (4). – С. 15–20. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-116-120.
 9. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б., Пантелеева Е.С. Обзор современных стабилизаторов микробиологической устойчивости // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53. – №6. – С. 54–61. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-6-54-61.
 10. Сампиев А.М., Никифорова Е.Б., Шевченко А.И. Разработка технологии получения суммарного фитопрепарата из листьев зизифуса настоящего // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22. – №5. – С. 83–87. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-5-83-87.
 11. Государственная фармакопея РФ, XIV издание [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://femb.ru>.

STUDY OF MICROBIOLOGICAL STABILITY AND SELECTION OF SYRUP PRESERVATIVE BASED ON LIQUID COMBINED EXTRACT OF ROSE AND ZIZIFUS FRUITS

E.B. Nikiforova, N.M. Bat, O.A. Kachanova, E.A. Sharpilo, A.G. Nechaeva, K.V. Gorkovenko
Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

Today the prevention of various infectious pathologies is of great importance. In this regard a significant role is played by immunotropic drugs, some of which are of plant origin. In particular, rose hips have a known immunotropic activity, and ziziphus fruits are promising in this regard. The purpose of this work is to study the microbiological purity and the choice of a preservative for syrup based on a liquid combined extract of rose hips and ziziphus fruits. The studies were carried out using pharmacopoeial methods for determining microbiological purity, the effectiveness of antimicrobial preservatives, stability and shelf life of drugs. It was revealed that the developed syrup requires the introduction of a preservative. It was found that the introduction of potassium sorbate into the syrup at a concentration of 0.1% ensures its microbiological purity during 12 months of storage.

Keywords: syrup, liquid combined extract, rose hips, ziziphus fruits, microbiological purity, potassium sorbate